





Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Departamento de Embriología y Genética

CICLO CELULAR

José René Escalona Mugica

CICLO CELULAR

De acuerdo a la teoría celular establecida por el biólogo alemán Rudolf Virchoff en el siglo XIX, “las células sólo provienen de células”. Las células existentes se dividen a través de una serie ordenada de pasos denominados ciclo celular; en el la célula aumenta su tamaño, el número de componentes intracelulares (proteínas y organelos), duplica su material genético y finalmente se divide (Fig. 1).

El ciclo celular se divide en dos fases

1) Interfase, que consta de:

- Fase de síntesis (S): En esta etapa la célula duplica su material genético para pasarle una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas.

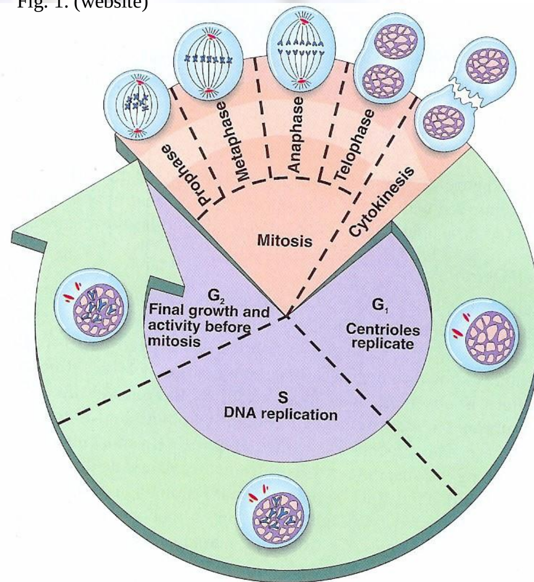
- Fase G_1 y G_2 (intervalo): Entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas intervalo en las cuales la célula esta muy activa metabolicamente, lo cual le permite incrementar su tamaño (aumentando el número de proteínas y organelos), de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división.

2) Fase M

Mitosis (M): En esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas. La fase M, para su estudio se divide en:

- Profase: En esta etapa los cromosomas (constituidos de dos cromátidas hermanas) se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico entre los centrosomas.
- Metafase: Comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico (mediante los cinetocoros). Una vez unidos los cromosomas estos se alinean en el ecuador de la célula.
- Anafase: Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula.
- Telofase: Aquí ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil.
- Citocinesis: Finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas.

Fig. 1. (website)



Cuando ya no se requieren más células, estas entran en un estado denominado G_0, en el cual abandonan el ciclo celular y entran en un periodo de latencia, lo cual no significa que entren en reposo ya que éstas células presentan un metabolismo activo, pues si estas células reciben el estimulo adecuado abandonan el estado G_0 y entran al G_1. Algunas poblaciones celulares altamente especializadas como las fibras musculares o neuronas al entrar en estado G_0 abandonan indefinidamente el ciclo celular.

Regulación del ciclo celular

El conjunto de procesos que ocurren durante el ciclo celular llevan un orden y supervisión estrictos. Señales provenientes del medio y algunos controladores dentro de la célula, se encargan de dirigir el progreso de ésta a través de las distintas fases del ciclo celular. Entonces hablamos de que hay una *regulación extracelular* y una *regulación intracelular*.

Regulación intracelular

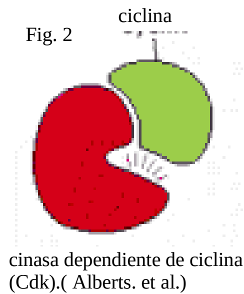


Fig. 2

cinasa dependiente de ciclina (Cdk).(Alberts. et al.)

El control interno del ciclo celular está a cargo de proteínas, cuyas acciones podrían resumirse en series de activaciones e inhibiciones de otras proteínas, que son indispensables durante las fases del ciclo. Los principales efectores de esta regulación, son dos: las *proteínas que permiten el progreso del ciclo*, 1) los complejos cdk-ciclina y *las proteínas que las inhiben*, 2) dos pequeñas familias de proteínas, las CIP y las INK4.

1) Los complejos cdk-ciclina están compuestos por 2 tipos de proteínas, las cdk (cinasa dependiente de ciclina) y las ciclinas (que pasan por un ciclo de síntesis y degradación) (Fig. 2). Se conocen seis cdk pero sólo se ha caracterizado la función de cuatro de ellas (cdk 1, 2, 4 y 6) mientras que de las ciclinas sólo se conocen 4 tipos (ciclinas A, B, D y E). La cdk fosforila aminoácidos específicos de algunas proteínas, pero sólo si esta unida a una ciclina. Se conocen 6 distintas combinaciones de *cdk-ciclina* que actúan en tiempos específicos durante el ciclo (Fig. 3).

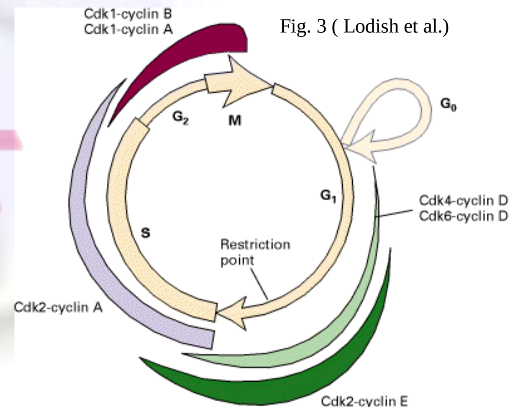


Fig. 3 (Lodish et al.)

2) Se sabe que las células sintetizan proteínas inhibidoras de los complejos cdk-ciclinas, que colaboran al control del ciclo celular. Estas proteínas se han agrupado en dos: las proteínas INK4 (inhibidoras de cinasa 4) y las CIP (proteínas inhibidoras de cdk's). Las INK4, se unen e inhiben sólo los complejos cdk4-ciclina D y cdk6-ciclina D, la única caracterizada es la p16 (p= fosfoproteína y el número es su peso en kDa). Las CIP se unen e inhiben a todos los complejos que tengan cdk 1, 2, 4 y 6, actualmente se conocen las: p21, p27 y p53 (Fig. 4).

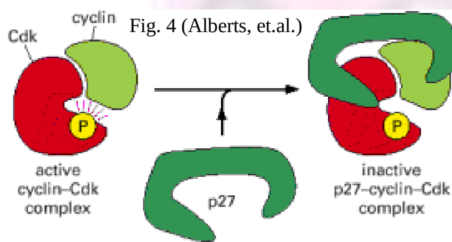


Fig. 4 (Alberts, et.al.)

Las proteínas INK4 y CIP, llamadas en conjuntos *inhibidores de cdk* (CKI), y algunos factores de transcripción (como el p53) tienen la función de impedir la proliferación celular. La mutación de los genes que las codifican y/o la pérdida de función de estas proteínas, resulta en la pérdida de control sobre el ciclo celular y la incapacidad para detenerlo, (proliferación celular con errores). Por su acción normal, a los genes que codifican estas proteínas se les denominaron "*genes supresores de tumores*".

Estas proteínas actúan en diferentes espacios de tiempo, permitiendo o inhibiendo el progreso adecuado del ciclo celular. Esta capacidad de orden, se debe principalmente, a que las proteínas (p.e. las ciclinas). que no se utilizan, son eliminadas por un complejo de degradación llamado ubiquitina-proteasoma (Fig. 5).

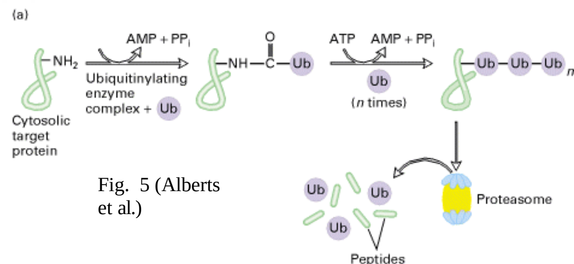


Fig. 5 (Alberts et al.)

Resumiendo, el paso ordenado por cada una de las fases del ciclo celular, está altamente regulado por: los complejos cdk-ciclinas, sus inhibidores, entre otras proteínas. Además, para el control del ciclo celular, se postularon cuatro puntos en los se controla a la célula y al medio extracelular para dar

lugar o restringir las acciones propias de cada una de las fases del ciclo. Estos cuatro puntos son: un punto de restricción y tres puntos de control.

Punto de restricción

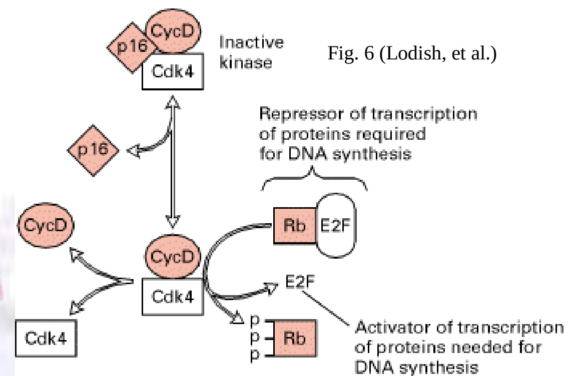


Fig. 6 (Lodish, et al.)

El punto de restricción se encuentra casi al final de G_1 se conoce así puesto que si la célula lo pasa se encuentra "comprometida" irreversiblemente a entrar al ciclo celular, independientemente de lo que suceda en el exterior. Es muy importante entender, que este punto está principalmente controlado por el medio y depende de su capacidad de inducción, el que la célula se comprometa a completar el ciclo celular (Fig. 6). Los responsables intracelulares del paso a través de este punto, son los complejos cdk4 y cdk6 –ciclina D, que "liberan" al factor de transcripción E2F de la proteína Rb (proteína del Retinoblastoma), las cdk tienen que fosforilar al Rb para que libere a E2F. La fosforilación de la proteína Rb por las cdk-ciclina, permite la liberación del factor de transcripción E2F del complejo Rb-E2F. El E2F estimula la síntesis de: cdk2 y ciclina E (necesarios para el progreso de G1 a S), de proteínas necesarias para la síntesis de ADN y de él mismo, inactivando aún más Rb's y disminuyendo la concentración de p27. La inactivación de Rb es mantenida a lo largo del ciclo por la concentración de distintos complejos cdk-ciclina pero, una vez que las ciclinas se degradan, el Rb es de nuevo activo, y une al E2F.

El paso por esto punto es también vigilado por la p16 (INK4), que como se describió antes, se encarga de inhibir a los complejos cdk4, 6 –ciclina D. La p16 inhibe la unión de la cdk y la ciclina, se interpone entre ellos, por lo que son inactivos, esto es, el E2F no se puede liberar y en consecuencia no se pasa el punto de restricción. La acción de la p16 tiene que ver con el medio extracelular, pues se sabe que si no existen suficientes señales del exterior (mitógenos, factores de crecimiento, nutrientes, etc.) p16 y p27 tienden a acumularse, por lo que se hacen muy activos.

La fosfoproteina p27 es una CIP, y su importancia radica en que no sólo se encarga de suprimir la actividad de los complejos cdk-ciclinas activos en los primeros dos puntos de control, sino que además, ayuda a retirar a la célula del ciclo celular llevándola a G_0.

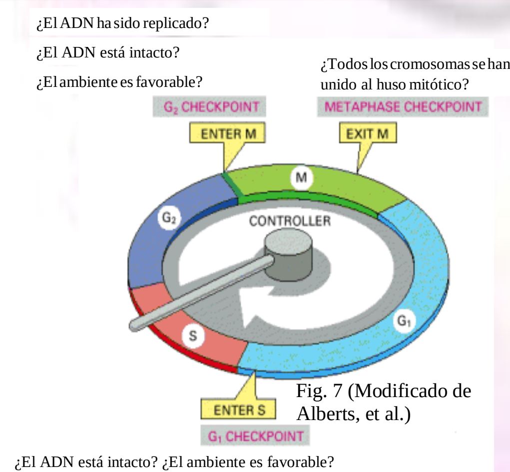


Fig. 7 (Modificado de Alberts, et al.)

Puntos de control

Los puntos de control son, por así decirlo, pequeños retenes donde se revisan distintas características del medio y de la célula misma, la célula debe estar sana y el medio debe ser lo suficientemente bueno para que se continué el ciclo celular. Pero además de ello, los controladores implicados en estos puntos tienen la capacidad de "llamar" a otros a reparar, cuando por ejemplo el material genético está dañado o a terminar distintos procesos. (Fig. 7)

Primer punto de control

El primer punto de control, se encuentra justo después del punto de restricción, aún en G_1 (Fig. 8). En general podríamos decir que el primer control se encarga de: 1) revisar las condiciones del medio, buscando factores externos que induzcan el progreso del ciclo celular, 2) revisar que la célula haya crecido lo suficiente y 3) que el material genético esté intacto. La búsqueda de factores externos es

muy importante, pues éstos estimulan la síntesis de proteínas como algunas cdk's y ciclinas, y sin estas, la continuación y el control del ciclo celular serían imposibles.

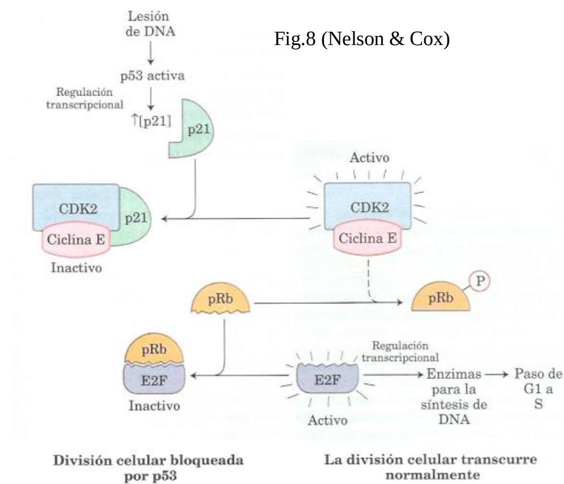


Fig.8 (Nelson & Cox)

Participan en este puesto, el complejo cdk2-ciclina E, que como los implicados en el punto de restricción, también se encarga de inactivar a Rb y de favorecer el trabajo de E2F para que estén listas las enzimas necesarias para comenzar la síntesis de ADN en la fase S.

Los encargados de la inhibición en este punto de control son un factor de transcripción y una CIP: la p53 y la p21, en ese orden. La p53 es uno de las más conocidos supresores de tumores, usualmente se encuentra en la célula pero es muy inestable en condiciones normales porque se encuentra unido a otra proteína llamada Mdm2, que funciona como un "marcador" para que la p53 se degrade. Pero, si existe una lesión en el ADN, distintas enzimas se activan, éstas ayudan a "separar" la p53 de su "marcador", una mayor concentración de p53 estimula la síntesis de p21 (CIP) que se une a cdk2 y ciclina E, inhibiendo la acción del complejo. La célula entonces no puede entrar a S.

Fase sin punto de control

La fase S no tiene como tal un punto de control, aun cuando algunos autores los consideran; sin embargo es indispensable la presencia del complejo cdk2-ciclina A para que la síntesis de ADN se lleve a cabo (Fig. 9). Como se explicó antes, durante la fase S el ADN se replica, para ello es necesario que se arme la "maquinaria" específica. Dentro de ellas hay un conjunto de proteínas conocido como complejo de reconocimiento del origen u ORC que reconocen secuencias bien definidas de bases en el ADN llamadas orígenes de replicación.

Durante la fase G1, se forma el ORC, tras el cual otras proteínas (como cdc6 y mcm) se unen para formar el complejo de pre-replicación (pre-RC). El complejo cdk2-ciclina A se encarga de deshacerse de las proteínas del pre-RC y de unir las enzimas necesarias para la replicación (como la ADN polimerasa). Así se asegura que la "maquinaria" de replicación no vuelva a armarse hasta que se haya terminado el ciclo y la replicación sólo ocurra una sola vez.

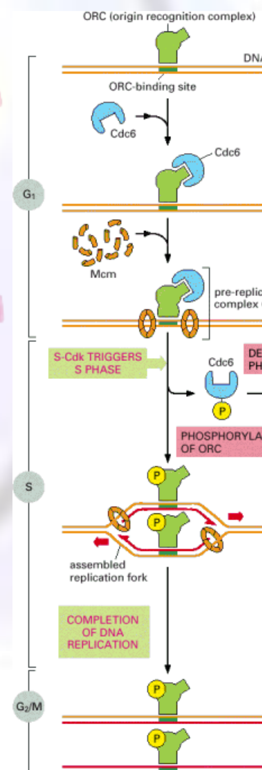


Fig. 9 (Alberts, et al.)

Segundo punto de control

El segundo punto de control se encuentra al final de G_2. Los complejos cdk1- ciclina A y ciclina B permiten el paso a través de este punto. En conjunto la actividad de estos dos complejos se denominó Factor Promotor de la Mitosis (MPF).

A grandes rasgos, el segundo punto de control se encarga de revisar: 1) que el material genético se haya duplicado completamente, 2) que el material genético no tenga errores y 3) que el medio extracelular sea adecuado.

Se sabe que una vez activado el complejo cdk-ciclina, éste se encarga de llevar a cabo tareas indispensables durante las primeras subfases de la mitosis. En resumen, los complejos cdk1-ciclina A y ciclina B, se encargan de inducir el ensamble del huso mitótico y en parte de asegurarse de que los

cromosomas se unan a éste. Se encarga además: de iniciar la condensación del material genético, activando un grupo de proteínas conocidas como condensinas, de desensamblar la envoltura nuclear fosforilando las láminas nucleares, de armar nuevamente el citoesqueleto celular y de la reorganización del aparato de Golgi y el retículo endoplasmático.
En este punto actúa también la p53, que como ya vimos detecta alteraciones en el ADN y desencadena a la activación de la CIP p21 encargada de la inhibición de cualquier complejo cdk 1,2, 4 y 6-ciclina.

Separación de las cromátides hermanas

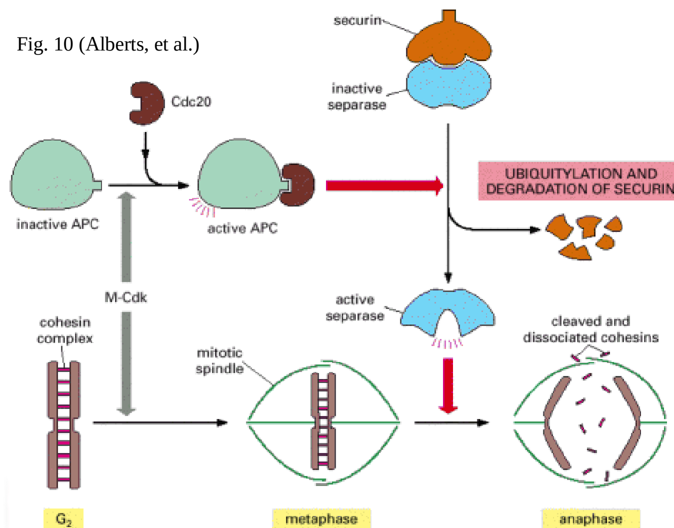


Fig. 10 (Alberts, et al.)

Las cohesinas son proteínas requeridas para mantener unidas a las cromátidas hermanas. Es durante la anafase cuando las cromátides se separan. Para que esto suceda es necesaria la actividad de varios complejos proteicos. El principal de éstos es el complejo promotor de la anafase (APC). Este complejo es activado por la unión de una proteína semejante a una cdk, llamada cdc20 (cdc= ciclo de división celular). Una vez activado, el APC se encarga de marcar a diversas proteínas para que se degraden, una de ellas es la securina, que inactiva a la separasa. Esta separasa es la proteína encargada de inactivar a las cohesinas eliminando las uniones entre las cromátides hermanas (Fig. 10).

Tercer punto de control

Este último punto de control se encuentra en la fase M, entre la metafase y la anafase. Se encarga de revisar que todos los cromosomas se hayan unido al huso mitótico. Si detecta que uno de los cinetocoros no se encuentra unido, manda una señal negativa al sistema de control bloqueando la activación de proteínas implicadas en la separación de las cromátidas hermanas. Específicamente inactiva al conjunto APC- cdc20, lo que inhibe la liberación de la separasa, impidiendo que las cromátides hermanas se separen hasta que la señal desaparezca.

Control extracelular del ciclo celular

La forma y el tamaño de un organismo están definidos por los tres procesos fundamentales que dan forma y tamaño al individuo: el crecimiento celular, la muerte celular y la proliferación celular; esta ultima es el resultado del ciclo celular que como se vio en secciones anteriores, está regulado por mediadores intracelulares (ciclinas-Cdk); cabe señalar que la entrada al ciclo celular no es un proceso autónomo de la célula, se requiere de la activación de estas vías (ciclinas-Cdk); a través de la señalización mediante factores solubles de naturaleza proteica denominados mitógenos. De esta manera las células en organismos multicelulares proliferan solo cuando se requieren más células.

La mayoría de los mitógenos controlan la tasa de división celular actuando en la fase G_1; liberan el control negativo del ciclo celular permitiendo la entrada a la fase S. Actúan uniéndose a receptores de membrana con actividad de tirosina-cinasas los cuales activan a la proteína G monomérica Ras cambiándola de su estado unido a GDP por GTP; esta activación desencadena una cascada de fosforilaciones a través de las proteínas MAPK (cinasas activadas por mitógenos). A su vez estas proteínas MAPK transmiten el estimulo a diversas moléculas efectoras (cinasas de proteínas o factores de trascripción). Esta cascada de fosforilaciones ocasiona la trascripción de genes tempranos (entre los que destacan los que codifican a las ciclinas de G_1), algunos de estos genes a su vez activan la

trascripción de otros genes denominados genes tardíos. De esta manera la vía de señalización Ras-MAPK transmite señales extracelulares al núcleo activando la maquinaria del ciclo celular.

Muchos tipos celulares como los fibroblastos o las células epiteliales, requieren de adhesión a sustratos de la matriz extracelular (fibronectina o laminina), para crecer y proliferar en adición de las señales y medio adecuados. Este requerimiento se debe a que la unión de moléculas de matriz extracelular a integrinas (moléculas receptoras de matriz en la membrana celular, las cuales están unidas al citoesqueleto) activa otras vías de señalización requeridas para entrar al ciclo celular, mediadas por la activación de otras cinasas (FAK, cinasa de adhesión focal).

Es necesario señalar que las células de mamífero no se dividen infinitamente, muchas células se dividen un número limitado de veces antes de diferenciarse en células altamente especializadas. Por ejemplo fibroblastos humanos en medio de cultivo estándar se dividen entre 25 y 50 veces, hacia el final la proliferación se disminuye su velocidad y finalmente se detiene a este fenómeno se le ha denominado senescencia replicativa.

Apoptosis

Las células en un organismo forman una comunidad organizada, donde el número de células en esta comunidad esta estrictamente regulado; si una célula ya no es requerida esta muere o se "suicida" por apoptosis. Este fenómeno es bastante común tanto en organismos en desarrollo como en adultos, lo cual podría parecer como un desperdicio ya que por lo general las células que mueren por apoptosis son células sanas (a diferencia de las células que mueren por necrosis); pero en realidad es un proceso necesario para la homeostasis y la morfogénesis; por ejemplo los dedos se separan por apoptosis del tejido que hay entre ellos en el primordio de la mano.

La apoptosis a diferencia de la necrosis es un proceso ordenado, las célula muere "limpiamente" sin dañar a sus células vecinas con el contenido de su citoplasma, la célula se condensa y reduce su tamaño, se colapsa el citoesqueleto, la membrana nuclear se destruye, el DNA se fragmenta y finalmente la superficie de la célula cambia de manera que puede ser reconocida por células vecinas o macrófagos para ser fagocitada.

La maquinara intracelular de la apoptosis depende de una familia de proteasas llamadas caspasas que cortan a la proteína blanco en residuos de aspartato. Las caspasas se encuentran en las células en forma inactiva (procaspasas) las cuales son activadas por un corte proteolítico, estas a su vez activan otras procaspasas en una cascada de amplificación (Fig. 11). Las caspasas cortan proteínas clave en la célula como la laminina que al romperse desintegra la membrana nuclear y degradan a la enzima que inactiva a la DNAsa ocasionando la degradación del material genético.

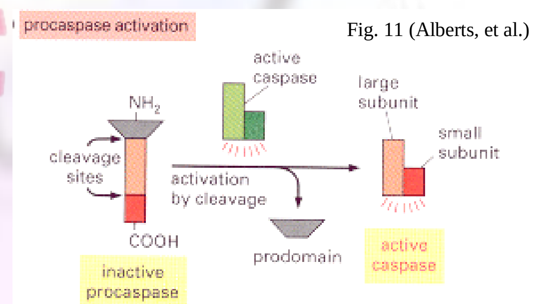


Fig. 11 (Alberts, et al.)

La entrada a la apoptosis al igual que la entrada a un nuevo ciclo celular es un "todo o nada", donde una célula que ha entrado en apoptosis no puede detenerse. El mecanismo propuesto de la activación de estas procaspasas gira alrededor de proteínas adaptadoras que juntan múltiples caspasas en un agregado, en este agregado las caspasas se activan entre si mediante un pequeña actividad de proteasa basal; en unos momentos esta caspasas activas desencadenan la cascada de activación amplificando la señal de muerte.

Las señales de muerte pueden originarse a dos niveles: en algunas células se puede inducir apoptosis presentando el ligando de Fas en su membrana, el cual se une a un receptor de muerte (Fas) en la superficie celular de la célula blanco, el agregado de Fas y su ligando recluta a los adaptadores que unen y activan a la procaspasa8. La célula también en respuesta a daño o estrés puede activar la apoptosis, por ejemplo un daño severo al DNA puede inducir apoptosis mediante la p53, la cual activa

la trascripción de genes que codifican para proteínas que promueven la liberación del citocromo C de la mitocondria, en el citoplasma se une al factor promotor de la apoptosis 1 (Apaf1) el cual agrega y activa a la procaspasa 9 (Fig. 12).

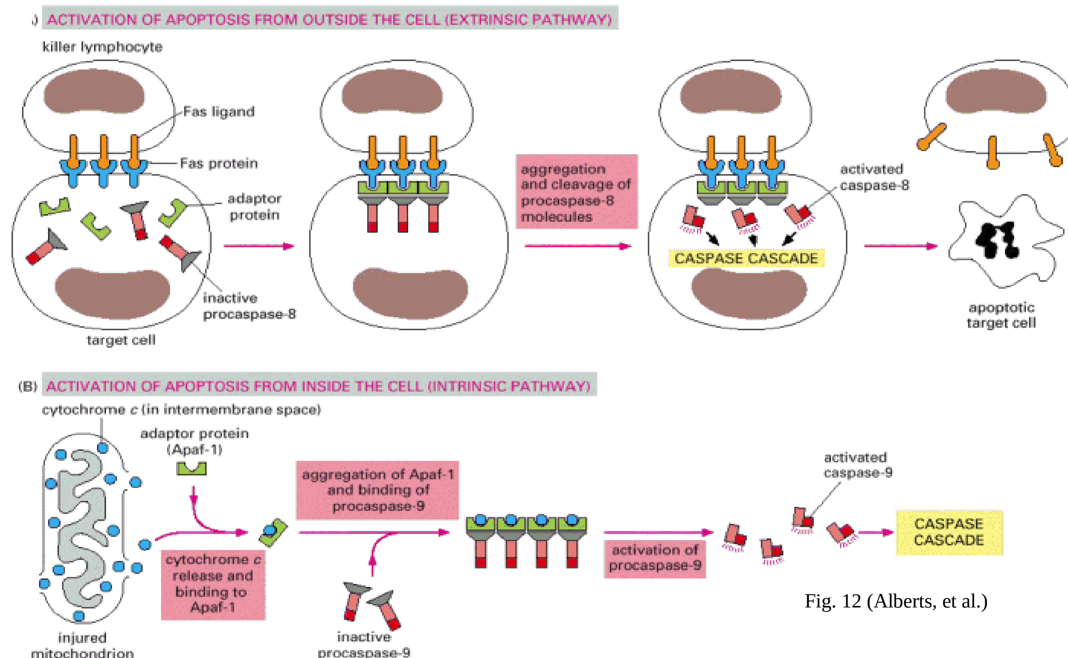


Fig. 12 (Alberts, et al.)

En resumen:

- El ciclo celular es un conjunto de procesos ordenados, que lleva a cabo la célula cuando se le ha instruido el dividirse; está dividido en interfase y mitosis.
- El control del ciclo celular se presenta a dos niveles, intracelular y extracelular.
- El control intracelular está a cargo de mediadores proteicos que ejercen un control negativo y positivo sobre el ciclo celular (cdk-ciclinas yCKI).
- Existen un punto de restricción y tres puntos de control los cuales son supervisadas por distintas combinaciones de cdks-ciclinas.
- La entrada al ciclo celular no es una decisión que la célula toma individualmente; se requiere de las señales adecuadas (mitógenos) ya sea del medio extracelular o de otras células.
- Cuando una célula no es necesaria o es posible amenaza ésta puede morir por apoptosis ya sea por señales intracelulares o extracelulare

Bibliografía:

Alberts, Bruce; Johnson, Alexander; Lewis, Julian; Raff, Martin; Roberts, Keith; Walter, Peter. “Molecular Biology of the Cell” 4a ed. Garland Science, 2001

Lodish, Harvey; Berk, Arnold; Zipursky, S. Lawrence; Matsudaira, Paul; Baltimore, David; Darnell, James E. “Molecular Cell Biology”, WH Freeman and Company, 2000

Gilbert, Scott F. “Developmental Biology” 6a ed. Sinauer, 2000

Cooper, Geoffrey M. Cooper “The Cell a Molecular Approach” 2a ed, Sianuer,

2000 Nelson & Cox. “Lehninger, Principios de Bioquímica” 3a ed. Ed Omega,

2000

